



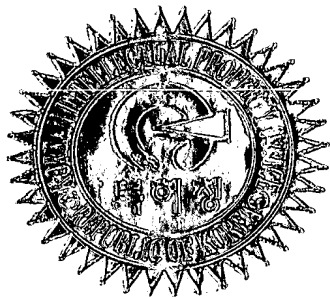
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2003-0021055
Application Number

출원년월일 : 2003년 04월 03일
Date of Application APR 03, 2003

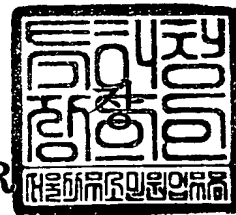
출원인 : 학교법인 이화학당
Applicant(s) EWha HAKDANG INCORPORATED EDUCATIONAL INSTITUTION



2003 년 12 월 05 일

특 허 청

COMMISSIONER





【서지사항】

| | |
|------------|---|
| 【서류명】 | 특허출원서 |
| 【권리구분】 | 특허 |
| 【수신처】 | 특허청장 |
| 【제출일자】 | 2003.04.03 |
| 【발명의 명칭】 | 벤зок사졸 유사체의 제조방법 |
| 【발명의 영문명칭】 | METHODS OF PREPARATION OF BENZOXAZOLE ANALOGUES |
| 【출원인】 | |
| 【명칭】 | 학교법인 이화학당 |
| 【출원인코드】 | 1-1999-047647-0 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 박승문 |
| 【대리인코드】 | 9-1999-000536-0 |
| 【포괄위임등록번호】 | 2002-031655-0 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 조용식 |
| 【대리인코드】 | 9-1999-000634-5 |
| 【포괄위임등록번호】 | 2002-031656-7 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 안소영 |
| 【대리인코드】 | 9-2000-000155-5 |
| 【포괄위임등록번호】 | 2002-031659-9 |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 박혜영 |
| 【성명의 영문표기】 | PARK, Hea Young |
| 【주민등록번호】 | 540203-2094822 |
| 【우편번호】 | 120-750 |
| 【주소】 | 서울특별시 서대문구 대현동 이화여자대학교 약학대학 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 윤주희 |
| 【성명의 영문표기】 | YOUN, Ju Hee |
| 【주민등록번호】 | 780215-2048139 |



【우편번호】 151-782
【주소】 서울특별시 관악구 봉천본동 두산아파트 103동 1302호
【국적】 KR
【공지에외적용대상증명서류의 내용】
【공개형태】 석사논문발표
【공개일자】 2003.02.28
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
박승문 (인) 대리인
조용식 (인) 대리인
안소영 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 13 면 13,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 7 항 333,000 원
【합계】 375,000 원
【감면사유】 학교
【감면후 수수료】 187,500 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 공지에외적용대상(신규성상실의예외, 출원시의특례)규정을 적용받기 위한
증명서류[석사학위논문]_1통

【요약서】

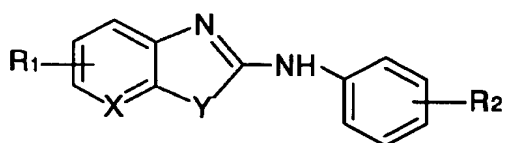
【요약】

본 발명은 화학식 1을 갖는 벤족사졸 유사체(benzoxazole analogues) 또는 그 염의 개량된 제조방법 및 상기방법에 의한 그 라이브러리의 제조방법에 관한 것으로서, 본 발명의 제조방법은 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 유기용매 내에서 반응시켜 화학식 4의 화합물을 합성한 후 산을 이용한 폐환반응을 통하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 것으로 구성된다.

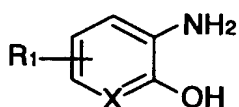
본 발명에서 벤족사졸 유사체(benzoxazole analogues)라 함은 화학식 1에서 X가 탄소이고 Y가 산소인 화합물인 벤족사졸 유도체(benzoxazole derivatives) 및 X가 질소이고 Y가 황인 화합물인 피리디노티아졸 유도체(pyridinothiazole derivatives)를 포함한다.

화학식 1, 2, 3, 4와 반응식 1은 다음과 같다

[화학식 1]

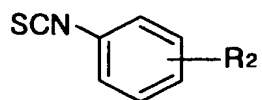


[화학식 2]

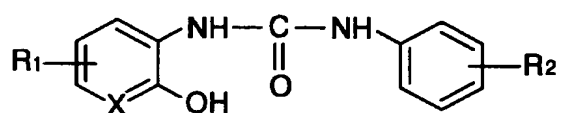




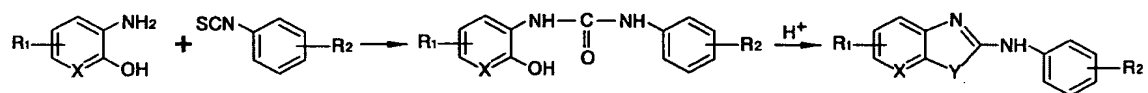
[화학식 3]



[화학식 4]



[반응식 1]



상기 화학식 1, 2, 3, 4 및 반응식 1에서, X, Y, R₁, R₂는 각각 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.



【명세서】

【발명의 명칭】

벤족사졸 유사체의 제조방법{METHODS OF PREPARATION OF BENZOXAZOLE ANALOGUES}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 벤족사졸 유사체(benzoxazole analogues) 또는 그 염의 제조방법 및 상기방법에 의한 그 라이브러리의 제조방법에 관한 것이다.

<2> 벤족사졸 유사체들은 여러 가지 약리학적 효과를 발휘하는 것으로 알려져 있으며, 특히 항암작용, 항생항균작용, 및 형광증백작용 등을 함으로써 이 계열의 유사체에 대한 신약 개발을 위한 연구는 나날이 증대되고 있다. 따라서, 이러한 화합물의 합성방법에 대한 연구가 축적되어 왔다.

<3> Anitha Hari 등은 2-아미노페놀과 알데히드를 출발물질로 하여 벤족사졸 유도체를 합성하였으며[J. Org. Chem. 66 pp.991-996 (2001)], 벤족사졸 유도체를 합성하는 과정의 중간체인 티오우레아계 화합물의 폐환반응을 유도하는 방법과 관련하여 Haruo Ogura 등은 니켈 퍼옥사이드(nickel peroxide)를 산화제로 이용하여, Hae Sung Chang 등은 포타슘 수퍼옥사이드(potassium superoxide)를 산화제로 이용하여 폐환하는 방법을 개시하였다.[Chem. Soc. of Japan Chemistry letters pp.1291-1294(1986), Chem. Pharm. Bull. 29(6) pp.1518-1524(1981)]

- <4> 신약의 발견을 위한 선도물질(leads)을 이끌어 내는 과거의 방법은 목표화합물을 합성한 후 그 효과를 개별적으로 시험하는 방법으로서 시간과 비용면에서 매우 비효율적이므로, 빠른 시간 안에 다수의 신물질들을 생성해내고, 신물질들의 특성을 규명하여 유용한 최종 산물을 선정하는 방법의 개발이 필수적이다. 이러한 연구에 핵심적인 개념으로 사용되는 것은 조합합성(combinatorial synthesis) 또는 라이브러리합성(library synthesis)이라 불리는 새로운 합성방법이다.
- <5> 현재 연구되고 있는, 다수의 선도물질들을 합성할 수 있는 조합합성법에는 고체상 조합합성(solid-phase combinatorial synthesis)과 용액상 조합합성(solution-phase combinatorial synthesis)이 있다.
- <6> 고체상 조합합성이라 함은 라이브러리를 구축하기 위해 연결분자(linker)를 이용하여 반응물질을 고체상(고체 지지체)에 고정하여 합성한 후 분리함으로써, 많은 수의, 구조적으로 다양한 화합물을 동시에 합성하는 기술을 말한다. 고체상 반응은 일반적으로 용액상 반응에 비하여 분리, 정제가 간편하여 자동화가 용이하다는 장점이 있으나, 화합물에 따라 적용 가능한 반응에 대한 연구가 용액상에 비해 상대적으로 부족하고 반응물을 고체상에 연결하고 최종적으로 다시 잘라내는 추가적인 단계가 필요하고, 지지체나 연결분자의 종류에 따라 사용할 수 있는 반응이 제한적이고, 각 단계의 반응 정도를 분석하기가 용이하지 않으며, 대개의 경우 대량의 생성물을 얻기가 어렵다는 단점이 있다.
- <7> 반면에, 용액상 반응의 경우, 기존에 개발되어 있는 모든 종류의 유기반응을 별다른 수정과정 없이 그대로 이용할 수 있고, 반응 용기나 시약의 양을 조절하기만 하면 대량의 생산물을 얻는 것도 가능하며, 각 단계의 반응정도를 분석하는 것도 용이하다.

- <8> 그러나, 단점으로는 반응 후에 별도의 분리 및 정제과정을 거쳐야 하는 경우가 많다는 것과 생성물의 수율을 높이기 위해서 시약을 과량으로 사용할 경우, 반응하지 않고 남은 시약을 정제해야 하는 추가적인 부담이 있다는 것이다. 실제, 대개의 용액상 조합합성의 경우 반응을 준비하고 수행하는 단계보다는 반응 후의 정제 과정에 훨씬 많은 시간과 노력이 필요하며, 이러한 이유로 자동화가 어려워져, 통상의 용액상 반응은 조합합성에 응용하기가 어렵다.
- <9> 벤족사줄 유사체들에 있어서도 신약개발을 위한 선도물질 탐색을 위해서 조합합성에 대한 연구가 진행되어 왔다. 미국특허 제 6,251,689호, 미국특허출원 제 775644호에서 보듯이 벤족사줄 유도체에 대한 고체상 합성법에 집중되고 있다.
- <10> 따라서, 벤족사줄 유사체에 있어서 반응 후 원하는 생성물이 침전물로 추출되거나, 과량으로 남은 시약의 제거가 용이한 용액상 조합합성법이 개발된다면 고가의 고체상 수지가 요구되는 고체상 합성에 의존하지 않고도, 정제된 형태의 라이브러리 화합물을 비교적 다량 얻을 수 있으므로, 이에 대한 연구가 요구된다.
- 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】**
- <11> 본 발명의 목적은 개량된 벤족사줄 유사체 또는 그 염의 제조방법 및 상기방법에 의한 그 라이브러리의 제조방법을 제공하는 것이다.
- <12> 본 명세서에서 "라이브러리(library)"라 함은 구조적으로 공통의 성분으로 특징 지워지는 개개의 유기화합물의 집합을 의미한다. 다시 말해 공통의 성분을 지닌 대다수의 유기화합물의

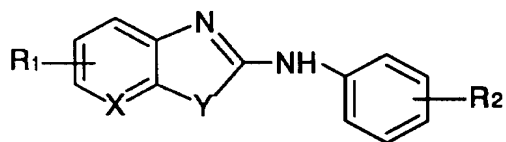
군집 또는 화합물 군을 의미한다. 공통의 성분이라 함은 화합물의 골격구조를 공통으로 가지는 것을 의미하며, 이 골격구조상의 특정위치에서는 다양한 변화가 가능하다.

【발명의 구성 및 작용】

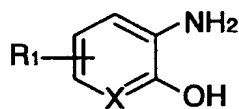
<13> 본 발명의 제조방법은 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 유기용매 중에서 반응시켜 화학식 4의 티오우레아계 화합물을 합성하는 단계 및 산을 이용한 폐환반응을 통하여 화학식 1의 화합물을 합성하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 한다.

<14> 화학식 1, 2, 3, 4 와 그 반응식은 1은 다음과 같다.

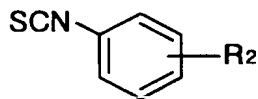
<15> 【화학식 1】



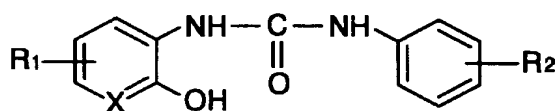
<16> 【화학식 2】



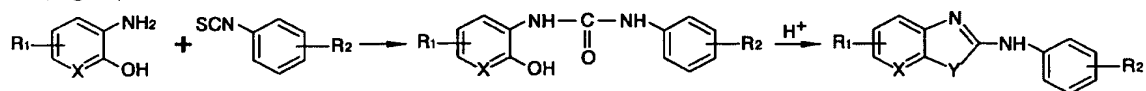
<17> 【화학식 3】



<18> 【화학식 4】



<19> 【반응식 1】



- <20> 상기 화학식 1, 2, 3, 4 및 반응식 1에서, X는 질소 또는 탄소이고, X가 질소일 때 Y는 황이며, X가 탄소일 때 Y는 산소이다. R₁은 벤젠고리의 4개, 또는 피리딘고리의 3개의 위치중 하나로서 수소, 니트로기, C₁-C₃의 알킬기, C₁-C₃의 알콕시기, 할로젠 등이고, R₂는 벤젠고리의 5개의 위치중 치환된 하나 이상으로서 수소, 할로젠, C₁-C₃의 알킬기, 페닐아조기, C₁-C₃의 알콕시기, C₁-C₃의 알킬티오기, C₁-C₃의 알콕시카보닐기 등이다.
- <21> 본 발명에서 벤족사졸 유사체(benzoxazole analogues)라 함은 화학식 1에서 X가 탄소이고 Y가 산소인 화합물인 벤족사졸 유도체(benzoxazole derivatives) 및 X가 질소이고 Y가 황인 화합물인 피리디노티아졸 유도체(pyridinothiazole derivatives)를 포함한다.
- <22> 이하, 본 발명의 제조방법을 구체적으로 설명한다.
- <23> 두 출발물질 2와 3이 반응하여 중간물질 4를 생성하는 반응에서, 화학식 2의 화합물의 1당량을 기준으로 하여, 화학식 3의 이소티오시아네이트는 1-1.5 당량을 사용할 수 있으나, 1-1.2 당량이 바람직하다.
- <24> 반응온도는 실온내지 그 이상이 가능한데, 실온에서 반응을 진행하는 것이 적당하다. 반응시간은 약 1 시간에서 24 시간 또는 그 이상도 가능하나, 12 시간이상 반응시키는 것이 바람직하다. 유기용매로는 메탄올, 에탄올, 에테르 등을 사용할 수 있으나, 메탄올이 가장 바람직하다.
- <25> 반응공정에서는 한 반응조에 출발물질 2와 3을 각각 두 가지 이상 사용할 수 있으나, 본 발명의 실시예에서는 한 반응조에 출발물질 2와 3을 각각 한가지만 사용하여 반응시킨다.

- <26> 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(thin-layer chromatography)를 사용하여 확인할 수 있고, 반응 후 중간 생성물인 화학식 4의 티오우레아는 대부분의 경우 침전물로 얻어진다.
- <27> 다음단계로 상기의 추출된 티오우레아에 산을 가하여 폐환반응을 통해서 최종생성물질 1을 합성하는 반응에서, 화학식 4의 티오우레아 일정량에 이를 충분히 용해할 수 있는 충분한 과량의 산을 사용한다.
- <28> 이때 반응온도는 100℃ 내지 환류온도가 가능하나, 환류온도가 가장 바람직하다. 반응시간은 약 1시간에서 24시간 또는 그 이상이 가능하지만, 12 시간 이상이 바람직하다.
- <29> 반응에 사용하는 산은 트리플로로아세트산(TFA), 인산, 황산, 염산, 질산 등이 가능하나, 트리플로로아세트산 또는 인산이 바람직하고, 트리플로로아세트산이 가장 바람직하다. 트리플로로아세트산의 경우 수율과 이후 정제과정에서 가장 유리하며, 감압증류로 간단히 제거된다.
- <30> 최종 생성물질 1은 컬럼 크로마토그래피 등과 같은 당업자에게 알려진 통상의 정제 방법을 사용하여 얻는다.
- <31> 본 발명은 또한 용액상 조합합성에 의한 벤족사줄 유사체의 라이브러리를 제조하는 방법을 제공한다. 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 2개 이상의 구별된 반응조의 각각에 출발물질 2와 3 중 어느 하나를 다르게 첨가한 후, 상기에 기술한 방법으로 반응시켜 각 방에 서로 다른 화학적 구조를 갖는 화학식 1의 벤족사줄 유사체로 이루어진 라이브러리를 제조할 수 있다.

- <32> 화학식 1의 화합물의 대표적인 제약상 허용가능한 염으로는 알칼리 금속 및 알칼리 토금속의 염이 포함되나, 이로 한정되는 것은 아니다.
- <33> 다음의 실시예들은 화학식 1을 갖는 화합물의 제조방법을 더욱 상세히 보여준다. 다만, 이러한 실시예들은 본 발명을 보다 용이하게 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- <34> 실시예 1. 4-페닐아조페닐 아미노벤족사졸의 합성
- <35> 1-1) N-(2-하이드록시페닐)-N'-페닐아조페닐 티오우레아
- <36> 2-아미노페놀(100 mg, 0.92 mmol)과 4-페닐아조페닐 이소티오시아네이트(139 μ l, 0.92 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반시켰다. 반응 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 N-(2-하이드록시페닐)-N'-페닐아조페닐 티오우레아의 노란색 고체를 얻었다.
- <37> 수율: 290 mg (91 %)
- <38> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.47 (s, NH), 8.90 (s, NH), 8.54 (s, OH), 7.96-7.87 (m, 5H), 7.79-7.77 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 4H), 7.13-7.09 (t, J= 12 Hz, 1H), 6.99-6.97 (d, J= 8 Hz, 1H), 6.92-6.88 (t, J= 12 Hz, 1H)
- <39> FAB/MS (m/z): 349 ($\text{M}^+ + 1$)
- <40> 1-2) 4-페닐아조페닐 아미노벤족사졸

- <41> N-(2-하이드록시페닐)-N'-페닐아조페닐 티오우레아(100 mg, 0.30 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 하루 동안 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류로 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 오렌지색 고체를 얻었다.
- <42> 수율: 49 mg (52 %)
- <43> 녹는점: 209-210.5°C
- <44> IR (KBr): 3384, 2922, 2852, 1664, 1460, 1019, cm^{-1}
- <45> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.97 (s, NH), 8.12-8.10 (d, J= 8 Hz, 2H), 8.05-8.03 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.94-7.92 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.61-7.57 (t, J= 12 Hz, 2H), 7.55-7.51 (t, J= 12 Hz, 2H), 7.46-7.44 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (t, J= 12 Hz, 1H), 7.21-7.17 (t, J= 12 Hz, 1H)
- <46> FAB/MS (m/z): 315 ($\text{M}^+ + 1$)
- <47> 실시예 2. 2-페닐 아미노벤조사졸의 합성
- <48> 2-1) N-(2-하이드록시페닐)-N'-페닐티오우레아
- <49> 2-아미노페놀(100 mg, 0.92 mmol)과 페닐 이소티오시아네이트 (110 μl , 0.92 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반시켰다. 반응 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 N-(2-하이드록시페닐)-N'-페닐 티오우레아의 흰색 고체를 얻었다.
- <50> 수율: 160 mg (71 %)

- <51> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.19 (s, NH), 8.70 (s, NH), 8.54 (s, OH), 7.80-7.79 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.41-7.40 (s, 2H), 7.24-7.20 (t, J = 12 Hz, 1H), 7.10-7.06 (t, J = 12 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.89-6.85 (t, J = 12 Hz, 1H)
- <52> FAB/MS (m/z): 245 (M^++1)
- <53> 2-2) 2-페닐 아미노벤족사졸
- <54> N-(2-하이드록시페닐)-N'-페닐티오우레아(100 mg, 0.41 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 하루 동안 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류로 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 흰색 고체를 얻었다.
- <55> 수율: 27 mg (31 %)
- <56> 녹는점: 180-182°C
- <57> IR (KBr): 3385, 2922, 2852, 1664, 1460, 1019, 734, cm^{-1}
- <58> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.47 (s, NH), 7.86-7.84 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43-7.41 (d, J =8 Hz, 1H), 7.39-7.35 (t, J =12 Hz, 3H), 7.23-7.19 (t, J =12 Hz, 1H), 7.13-7.09 (t, J =12 Hz, 1H), 7.06-7.02 (t, J =12 Hz, 1H)
- <59> FAB/MS (m/z): 211 (M^++1)
- <60> 실시예 3. 2-(4-에틸페닐) 아미노벤족사졸의 합성
- <61> 3-1) N-(2-하이드록시페닐)-N'-(4-에틸페닐)티오우레아

- <62> 2-아미노페놀(100 mg, 0.92 mmol)과 4-에틸페닐 이소티오시아네이트($139\ \mu\text{l}$, 0.92 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반시켰다. 반응 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 N-(2-하이드록시페닐)-N'-(4-에틸페닐) 티오우레아의 흰색 고체를 얻었다.
- <63> 수율: 200 mg (80 %)
- <64> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.12 (s, NH), 8.65 (s, NH), 8.51 (s, OH), 7.79-7.77 (d, J=8 Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, J=8 Hz, 2H), 7.23-7.21 (d, J=8 Hz, 2H), 7.07-7.03 (t, J=12 Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 6.86-6.82 (t, J=12 Hz, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)
- <65> FAB/MS (m/z): 273 ($\text{M}^+ + 1$)
- <66> 3-2) 2-(4-에틸페닐) 아미노벤족사졸
- <67> N-(2-하이드록시페닐)-N'-(4-에틸페닐) 티오우레아(100 mg, 0.37 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 하루 동안 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류로 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 흰색 고체를 얻었다.
- <68> 수율: 110 mg (51 %)
- <69> 녹는점: 123-125.3°C
- <70> IR (KBr): 3207, 2965, 2928, 1530, 1191, 746, cm^{-1}
- <71> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 7.83-7.81 (d, J=8 Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, J=8 Hz, 2H), 7.23-7.21 (d, J=8 Hz, 2H), 7.06-7.02 (t, J=12 Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 6.86-6.82 (t, J=12 Hz, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.19 (t, 3H)
- <72> FAB/MS (m/z): 239 ($\text{M}^+ + 1$)

<73> 실시예 4. 2-(3, 4-디클로로페닐) 아미노벤족사졸의 합성

<74> 4-1) N-(2-하이드록시페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐) 티오우레아

<75> 2-아미노페놀(100 mg, 0.92 mmol)과 3, 4-디클로로페닐 이소티오시아네이트(132 μ l, 0.92 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반시켰다. 반응 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 N-(2-하이드록시페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐) 티오우레아의 흰색 고체를 얻었다.

<76> 수율: 242 mg (84 %)

<77> ^1H -NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.25 (s, NH), 8.82 (s, OH), 8.61 (s, NH), 7.97 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.11-7.07 (t, J=12 Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 6.88-6.84 (t, J=12 Hz, 1H)

<78> FAB/MS (m/z): 313 ($\text{M}^+ + 1$)

<79> 4-2) 2-(3, 4-디클로로페닐) 아미노벤족사졸

<80> N-(2-하이드록시페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐) 티오우레아(100 mg, 0.32 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 하루 동안 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산(TFA)을 감압증류로 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 흰색 고체를 얻었다.

<81> 수율: 80 mg (90 %)

<82> 녹는점: 181-183.2 $^{\circ}\text{C}$ <83> IR (KBr): 3347, 2960, 2928, 1535, 1465, 1030, cm^{-1}

- <84> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.70-7.66 (t, $J=12$ Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.11-7.07 (t, $J=12$ Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.88-6.84 (t, $J=12$ Hz, 1H)
- <85> FAB/MS (m/z): 279 (M^++1)
- <86> 실시예 5. 8-클로로-2-(substituted) 아미노벤족사졸의 합성
- <87> 5-1) N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-(4-페닐아조페닐) 티오우레아
- <88> 2-아미노-4-클로로페놀(100 mg, 0.7 mmol)과 4-페닐아조페닐 이소티오시아네이트 (0.17 mg, 0.7 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루동안 교반하였다. 이 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-(4-페닐아조페닐) 티오우레아를 얻었다.
- <89> 수율: 170 mg (63 %)
- <90> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.7 (s, NH), 8.9 (s, NH), 8.1 (s, OH), 7.95-7.85 (m, 5H), 7.59-7.52 (m, 4H), 7.07-7.05 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, $J=8$ Hz, 2H)
- <91> FAB/MS (m/z): 384 (M^++1)
- <92> 5-2) 8-클로로-2-[N-(4-페닐아조페닐)] 아미노벤족사졸
- <93> N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-(4-페닐아조페닐) 티오우레아 (100 mg, 0.26 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 오렌지색 고체를 얻었다.
- <94> 수율: 110 mg (50 %)

<95> 녹는점: 191-192.3°C.

<96> IR (KBr): 3401, 2917, 2847, 1701, 1599, 1567, 1449, 1202, 1148, cm^{-1}

<97> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 10.05 (s, NH), 8.06-8.00 (q, 4H), 7.91-7.89 (d, J=8 Hz, 2H), 7.59-7.55 (t, J=12 Hz, 2H), 7.53-7.51 (d, J=8 Hz, 2H), 7.45-7.43 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (d, J=8 Hz, 1H)

<98> FAB/MS (m/z): 349 ($\text{M}^+ + 1$)

<99> 실시예 6. 8-클로로-2-(N-페닐)아미노벤족사졸의 합성

<100> 6-1) N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-페닐 티오우레아

<101> 2-아미노-4-클로로페놀(100 mg, 0.7 mmol)과 페닐 이소티오시아네이트

<102> (83 μl , 0.7 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 이 후 침전 물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-페닐 티오우레아를 얻었다.

<103> 수율: 170 mg (63 %)

<104> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.40 (s, NH), 8.71 (s, NH), 8.18-8.17 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, J=8 Hz, 2H), 7.40-7.36 (t, J=12 Hz, 2H), 7.23-7.19 (t, J=12 Hz, 1H), 7.04-7.02 (d, J=8 Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, J=8 Hz, 1H)

<105> FAB/MS (m/z): 279 ($\text{M}^+ + 1$)

<106> 6-2) 8-클로로-2-(N-페닐)아미노벤족사졸

<107> N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N' -페닐 티오우레아 (100 mg, 0.36 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 오렌지색 고체를 얻었다.

<108> 수율: 70 mg (41 %)

<109> 녹는점: 183-186.1°C

<110> IR (KBr): 3385, 2922, 2852, 1664, 1460, 1019, 734, cm^{-1}

<111> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.6 (s, NH), 7.83-7.81 (d, J=8 Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, J=8 Hz, 2H), 7.40-7.39 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, J=8 Hz, 1H), 7.30-7.29 (s, 3H)

<112> FAB/MS (m/z): 211 ($\text{M}^+ + 1$)

<113> 실시예 7. 8-클로로-2-[N-(4-에틸페닐)]아미노벤조사졸의 합성

<114> 7-1) N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N' -(4-에틸페닐) 티오우레아

<115> 2-아미노-4-클로로페놀(100 mg, 0.7 mmol)과 4-(에틸페닐) 이소티오시아네이트 (106 μl , 0.7 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 이 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N' -(4-에틸페닐) 티오우레아를 얻었다.

<116> 수율: 110 mg (51 %)

<117> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.31 (s, NH), 8.65 (s, NH), 8.21 (s, OH), 7.42-7.4 (d, J=8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, J=8 Hz, 2H), 7.02-7.00 (d, J=8 Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, J=8 Hz, 1H), 2.60 (t, 2H), 1.18 (q, 3H).

<118> FAB/MS (m/z): 279 ($M^+ + 1$)

<119> 7-2) 8-클로로-2-[N-(4-에틸페닐)] 아미노벤족사졸

<120> N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-(4-에틸페닐) 티오우레아 (100 mg, 0.33 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 노란색 고체를 얻었다.

<121> 수율: 51 mg (27 %)

<122> 녹는점: 196-198°C

<123> IR (KBr): 3342, 2965, 2917, 1540, 1255, cm^{-1}

<124> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.53 (s, NH), 7.73-7.01 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.35 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.23-7.21 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.11-7.09 (d, $J=8$ Hz, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.20 (q, 3H)

<125> FAB/MS (m/z): 273 ($M^+ + 1$)

<126> 실시예 8. 8-클로로-2-[N-(3, 4-디클로로페닐)]아미노벤족사졸의 합성

<127> 8-1) N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐)티오우레아

<128> 2-아미노-4-클로로페놀(100 mg, 0.7 mmol)과 3, 4-디클로로페닐 이소티오시아네이트(100 μl , 0.7 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 이 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐) 티오우레아를 얻었다.

<129> 수율: 210 mg (87 %)

- <130> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 8.01-7.99 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08-7.06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, $J=8$ Hz, 1H)
- <131> FAB/MS (m/z): 347 (M^++1)
- <132> 8-2) 8-클로로-2-[N-(3, 4-디클로로페닐)] 아미노벤족사졸
- <133> N-(2-하이드록시-5-클로로페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐) 티오우레아 (100 mg, 0.29 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 노란색 고체를 얻었다.
- <134> 수율: 70 mg (32 %)
- <135> 녹는점: 188-190.3 $^{\circ}\text{C}$
- <136> IR (KBr): 3374, 2922, 2847, 2363, 1454, 1406, 1142, 1024, cm^{-1}
- <137> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.97 (s, NH), 8.22 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.40 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.17-7.15 (d, $J=8$ Hz, 1H)
- <138> FAB/MS (m/z): 313 (M^++1)
- <139> 실시예 9. 8-니트로-2-[N-(4-페닐아조페닐)] 아미노벤족사졸의 합성
- <140> 9-1) N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(4-페닐아조페닐) 티오우레아
- <141> 2-아미노-4-니트로페놀(100 mg, 0.65 mmol)과 4-페닐아조페닐 이소티오시아네이트 (155 mg, 0.65 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 이 후 침전물을 걸러

낸 후 소량의 에테르로 세척하여 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(4-페닐아조페닐) 티오우레아를 얻었다.

<142> 수율: 200 mg (78 %)

<143> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 10.4 (s, OH), 9.94 (s, NH), 9.26-9.22 (t, J=12 Hz, 1H), 9.06 (s, NH), 7.95-7.89 (m, 5H), 7.59-7.52 (m, 4H), 7.13-7.11 (d, J=8 Hz, 2H)

<144> FAB/MS (m/z): 394 ($\text{M}^+ + 1$)

<145> 9-2) 8-니트로-2-[N-(4-페닐아조페닐)] 아미노벤족사졸의 합성

<146> N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(4-페닐아조페닐) 티오우레아 (100 mg, 0.26 mmol)를 트리플로로아세트산에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 오렌지색 고체를 얻었다.

<147> 수율: 140 mg (60 %)

<148> IR (KBr): 3342, 2922, 2847, 1600, 1573, cm^{-1}

<149> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 10.24 (s, NH), 8.31 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, 1H), 8.09-8.06 (d, 2H), 8.05-8.02 (d, 2H), 7.93-7.90 (d, 2H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.59-7.55 (t, 2H), 7.54-7.51 (d, 1H)

<150> FAB/MS (m/z): 359 (M^+)

<151> 실시예 10. 8-니트로-2-[N-페닐] 아미노벤족사졸의 합성

<152> 10-1) N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-페닐티오우레아



- <153> 2-아미노-4-니트로페놀(100 mg, 0.65 mmol)과 페닐 이소티오시아네이트 (78 μ l, mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 이 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-페닐 티오우레아를 얻었다.
- <154> 수율: 130 mg (68 %)
- <155> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 10.2 (s, OH), 9.67 (s, NH), 9.31-9.30 (s, 1H), 8.96 (s, NH), 7.97-7.95 (d, J=8 Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, J=8 Hz, 2H), 7.42-7.38 (t, J=12 Hz, 2H), 7.25-7.21 (t, J=12 Hz, 1H), 7.10-7.08 (d, J=8 Hz, 1H).
- <156> FAB/MS (m/z): 290 ($\text{M}^+ + 1$)
- <157> 10-2) 8-니트로-2-[N-페닐]아미노벤조사졸
- <158> N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-페닐 티오우레아 (100 mg, 0.26 mmol)를 트리플로로아세트산(TFA)에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산(TFA)을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 오렌지색 고체를 얻었다.
- <159> 수율: 140 mg (82 %)
- <160> 녹는점: 217-219 $^{\circ}\text{C}$
- <161> IR (KBr): 3321, 3105, 3062, 2922, 1534, 1336, cm^{-1}
- <162> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.47 (s, NH), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.57-7.55 (d, J=8 Hz, 2H), 7.41-7.37 (t, J=12 Hz, 2H), 7.22-7.18 (t, J=12 Hz, 1H), 6.73-6.71 (d, J=8 Hz, 1H)
- <163> FAB/MS (m/z): 256 ($\text{M}^+ + 1$)

<164> 실시예 11. 8-니트로-2-[N-(4-에틸페닐)]아미노벤족사졸의 합성

<165> 11-1) N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(4-에틸페닐)티오우레아

<166> 2-아미노-4-니트로페놀(100 mg, 0.65 mmol)과 4-에틸페닐 이소티오시아네이트(99 μ l, mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 이 후 침전물을 걸러낸 후 소량의 에테르로 세척하여 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(4-에틸페닐) 티오우레아를 얻었다.

<167> 수율: 190 mg (91 %)

<168> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 10.16 (s, OH), 9.46 (s, NH), 9.33-9.28 (m, 1H), 8.73 (s, NH), 7.96-7.94 (d, J=8 Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, J=8 Hz, 2H), 7.27-7.25 (d, J=8 Hz, 2H), 7.09-7.07 (d, J=8 Hz, 1H), 2.6 (q, 2H), 1.2 (t, 3H)

<169> FAB/MS (m/z): 318 (M^++1)

<170> 11-2) 8-니트로-2-[N-(4-에틸페닐)] 아미노벤족사졸

<171> N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(4-에틸페닐) 티오우레아 (100 mg, 0.26 mmol)를 트리플로로아세트산(TFA)에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산(TFA)을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 흰색 고체를 얻었다.

<172> 수율: 150 mg (81 %)

<173> 녹는점: 161-163.5 $^{\circ}\text{C}$

<174> IR (KBr): 3325, 2922, 2847, 1578, 1519, cm^{-1}

<175> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.55 (s, NH), 7.85-7.83 (d, J=8 Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, J=8 Hz, 2H), 7.25-7.23 (d, J=8 Hz, 2H), 6.73-6.71 (d, J=8 Hz, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.20 (q, 3H)

<176> FAB/MS (m/z): 284 ($M^+ + 1$)

<177> 실시예 12. 8-니트로-2-[N-(3, 4-디클로로페닐)]아미노벤조사졸의 합성

<178> 12-1) N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐)티오우레아

<179> 2-아미노-4-니트로페놀(100 mg, 0.65 mmol)과 3, 4-디클로로페닐 이소티오시아네이트 (99 μl , mmol)를 메탄올을 용매로 하여 실온에서 하루 동안 교반하였다. 이 후 침전물을 걸러 낸 후 소량의 에테르로 씻어 주어 갈색 고체의 N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N-(3, 4-디클로로페닐) 티오우레아를 얻었다.

<180> 수율: 200 mg (86 %)

<181> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 10.2 (s, OH), 9.67 (s, NH), 9.08-9.04 (t, J=12 Hz, 1H), 8.96 (s, NH), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.13-7.11 (d, J=8 Hz, 1H)

<182> FAB/MS (m/z): 358 ($M^+ + 1$)

<183> 12-2) 8-니트로-2-[N-(3, 4-디클로로페닐)] 아미노벤조사졸

<184> N-(2-하이드록시-5-니트로페닐)-N'-(3, 4-디클로로페닐) 티오우레아 (100 mg, 0.26 mmol)를 트리플로로아세트산(TFA)에 가하여 환류시켰다. 이 후 트리플로로아세트산(TFA)을 감압증류하여 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 흰색 고체를 얻었다.

- <185> 수율: 160 mg (76 %)
- <186> 녹는점: 120-121.6°C
- <187> IR (KBr): 3390, 2922, 2847, 1578, 1519, cm^{-1}
- <188> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.07 (s, NH), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.83 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.70-6.68 (d, $J=8$ Hz, 1H)
- <189> FAB/MS (m/z): 324 (M^++1)
- <190> 실시예 13. 2-페닐 아미노피리디노티아졸의 합성
- <191> 13-1) N-(2-하이드록시피리디노)-N'-페닐티오우레아
- <192> 2-하이드록시-3-아미노피리딘(70mg, 0.64mmole)과 페닐 이소티오시아네이트(100 μl , 0.83 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 하루 동안 실온에서 반응시킨 후 침전물을 메탄올로 세척하여 베이지색의 티오우레아를 얻었다.
- <193> 수율: 44mg (28 %)
- <194> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 11.97 (s, OH), 10.57 (s, NH), 9.44 (s, NH), 8.91-8.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (t, $J=12$ Hz, 2H), 7.14-7.12 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.09-7.07 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.24-6.20 (t, $J=12$ Hz, 1H)
- <195> FAB/MS (m/z): 246 (M^++1)
- <196> 13-2) 2-페닐 아미노피리디노티아졸

<197> N-(2-하이드록시피리디노)-N'-페닐티오우레아(39.2mg, 0.16mmol)를 트리플로로아세트산 (TFA)에 가하여 하루 동안 환류한 후 감압증류하여 트리플로로아세트산을 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 흰색의 고체를 얻었다.

<198> 수율: 5 mg (14 %)

<199> 녹는점: 162-164°C

<200> IR (KBr): 3271, 2927, 2852, 1519, 1212, 750, cm^{-1}

<201> ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 9.65 (s, NH), 8.23-8.22 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 3H), 7.39-7.35 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 7.33-7.32 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09-7.05 (t, $J = 12$ Hz, 1H).

<202> FAB/MS (m/z): 228 ($M^+ + 1$)

<203> 실시예 14. 2-(4-에틸페닐)아미노피리디노티아졸의 합성

<204> 14-1) N-(2-하이드록시피리디노)-N'-(4-에틸페닐)티오우레아

<205> 2-하이드록시-3-아미노피리딘(70mg, 0.64mmol)과 4-에틸페닐 이소티오시아네이트(126 μl , 0.83 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 하루 동안 실온에서 반응시킨 후 침전물을 메탄올로 세척하여 베이지색의 티오우레아를 얻었다.

<206> 수율: 105 mg (60 %)

<207> ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 11.99 (s, OH), 10.52 (s, NH), 9.40 (s, NH), 8.93 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.20-7.18 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.26-6.22 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 2.63-2.52 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 3H)



- <208> FAB/MS (m/z): 274 ($M^+ + 1$)
- <209> 14-2) 2-(4-에틸페닐) 아미노피리디노티아졸
- <210> N-(2-하이드록시피리디노)-N'-(4-에틸페닐)티오우레아(90 mg, 0.33 mmol)를 트리리플로로아세트산(TFA)에 가하여 하루 동안 환류한 후 감압증류하여 트리플로로아세트산(TFA)을 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 갈색 액체를 얻었다.
- <211> 수율: 11 mg (13 %)
- <212> IR (KBr): 3282, 2933, 2858, 1670, 1519, 1202, 833, 798, 720, cm^{-1}
- <213> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 9.58 (s, NH), 8.21-8.20 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.74-7.72 (d, J= 8 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.23-7.21 (d, J= 8 Hz, 2H), 2.62-2.60 (d, J= 8 Hz, 2H), 1.21-1.18 (m, 3H)
- <214> FAB/MS (m/z): 256 ($M^+ + 1$)
- <215> 실시예 15. 2-(3, 4-디클로로페닐) 아미노피리디노티아졸의 합성
- <216> 15-1) N-(2-하이드록시피리디노)-N'-(3, 4-디클로로페닐)티오우레아
- <217> 2-하이드록시-3-아미노피리딘(70mg, 0.64mmole)과 3, 4-디클로로페닐 이소티오시아네이트($155 \mu\text{l}$, 0.83 mmol)를 메탄올을 용매로 하여 하루 동안 실온에서 반응시킨 후 침전물을 메탄올로 세척하여 연두색 고체의 티오우레아를 얻었다.
- <218> 수율: 101 mg (51 %)

- <219> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 11.84 (s, OH), 10.89 (s, NH), 9.73 (s, NH), 9.13-9.11 (d, J= 8 Hz, 1H), 8.20-8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.14-7.12 (d, J= 8 Hz, 1H), 6.29-6.25 (t, J= 12 Hz, 1H).
- <220> FAB/MS (m/z): 314 ($\text{M}^+ + 1$)
- <221> 15-2) 2-(3, 4-디클로로페닐) 아미노피리디노티아졸
- <222> N-(2-하이드록시피리디노)-N'-(3, 4-디클로로페닐)티오우레아(100 mg, 0.32 mmol)를 트리플로로아세트산(TFA)에 가하여 하루 동안 환류한 후 감압증류하여 트리플로로아세트산(TFA)을 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트-헥산 3:1 v/v)를 통해 흰색의 고체를 얻었다.
- <223> 수율: 20 mg (21 %)
- <224> 녹는점: 270-272°C
- <225> IR (KBr): 3395, 2922, 2857, 1599, 1459, 1029, cm^{-1}
- <226> ^1H NMR (acetone- d_6 , 400MHz): δ 10.82 (s, NH), 8.35-8.34 (s, 1H), 8.30-8.29 (s, 1H), 7.96-7.95 (s, 1H), 7.76-7.74 (d, J= 8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, J= 8Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H)
- <227> FAB/MS (m/z): 296 ($\text{M}^+ + 1$)

【발명의 효과】

- <228> 본 발명의 제조방법에 의하여 약리학적 활성을 보유한 벤족사졸계 및/또는 피리디노티아졸계 화합물을 보다 용이하게 제조할 수 있으며, 상기 방법에 의한 용액상 조합합성에 의하여 그 라이브러리를 대량으로 용이하게 제조할 수 있다.



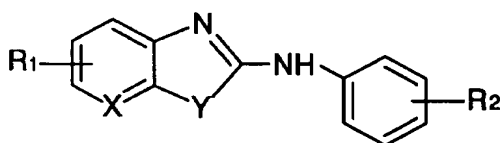
【특허청구범위】

【청구항 1】

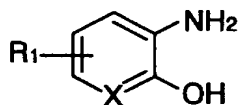
1) 하기 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 유기용매 중에서 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계 및

2) 화학식 4의 화합물과 산을 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염의 제조방법.

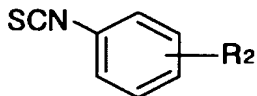
[화학식 1]



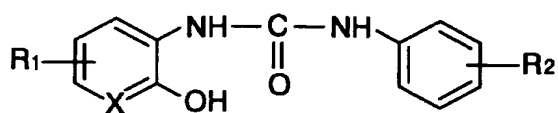
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



상기 화학식 1, 2, 3, 4 및 반응식 1에서, X는 질소 또는 탄소이고, X가 질소일 때 Y는 황이며, X가 탄소일 때 Y는 산소이다. R₁은 벤젠고리의 4개, 또는 피리딘고리의 3개의 위치중 하나로서 수소, 니트로기, C₁-C₃의 알킬기, C₁-C₃의 알콕시기, 할로젠이고, R₂는 벤젠고리의 5개의 위치중 치환된 하나 이상으로서 수소, 할로젠, C₁-C₃의 알킬기, 페닐아조기, C₁-C₃의 알콕시기, C₁-C₃의 알킬티오기, C₁-C₃의 알콕시카보닐기이다.

【청구항 2】

2개 이상의 구별된 반응조의 각각에 화학식 2 및 3의 화합물 중 어느 하나 이상을 다르게 첨가한 후, 제 1항의 방법으로 서로 다른 화학적 구조를 갖는 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 라이브러리를 제조하는 방법.

【청구항 3】

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 단계 1)의 유기용매가 메탄올, 에탄올, 에테르 중에서 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

【청구항 4】

제 3항에 있어서, 단계 2)의 산이 트리플로로아세트산, 인산, 염산, 질산, 황산 중에서 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.

【청구항 5】

제 4항에 있어서, 단계 1)의 유기용매가 메탄올인 방법.

【청구항 6】

제 5항에 있어서, 단계 2)의 산이 트리플로로아세트산 또는 인산 중에서 선택된 하나 이상을 포함하는 방법.



1020030021055

출력 일자: 2003/12/11

【청구항 7】

제 6항에 있어서, 단계 2)의 산이 트리플로로아세트산인 방법.